



TITLE:

遺伝形質発現系の反応力学(化学反応(1),<特集>境界領域)

AUTHOR(S):

重定, 南奈子; 寺本, 英

---

CITATION:

重定, 南奈子 ...[et al]. 遺伝形質発現系の反応力学(化学反応(1),<特集>境界領域). 物性研究 1971, 16(2): 150-165

ISSUE DATE:

1971-05-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/88264>

RIGHT:

石田 健二

460 (1969) .

6. I. Prigogine, Introduction to Thermodynamics of Irreversible Processes ( Interscience Publishers, 1967 ), 3rd, ed. p. 47.
7. 堀内寿郎, 殿村雄治, 化学反応の統計力学 (三共出版, 1950), p. 94.
8. K. Ishida, J. Phys. Chem., 70, 3806 (1966) .
9. K. Ishida, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 314 (1970) .
10. C. Kittel, Elementary Statistical Physics ( John Wiley & Sons, Inc., New York, 1958 ), p. 156.

## 遺 伝 形 質 発 現 系 の 反 応 力 学

京大, 理学部 重 定 南奈子

寺 本 英

### § 1. はじめに

我々の研究グループでは, 確率過程の立場から化学反応の速度論的研究にとりくんでいる。その一つの方角として反応系の時間発展を記述する式を, 反応にあずかる分子間の相互作用や, 空間的相関を一般的にとり入れられるような形に定式化する試みを行っている。これについては, 既に他の場所でくわしく論じたのでここでは割愛したい<sup>1)</sup>。他方では速度論的アプローチを種々の生物現象に適用する試みをも並行して進めている。ここではこの研究分野で最近特に我々の目を引いた, 仕事について紹介することにする。生物系を化学反応系に見たてて記述しようとする研究の中で, 最近出てきた新しい行き方として, 二つの流れが注目される。その一つは, 相互作用をもつ多種類の反応を含む系を統計力学的手法によって解析する方向であり<sup>2)</sup>, もう一つは Prigogine 等によって提示された非可逆過程の熱力学を適用して生物系の安定性を解析する

方向である<sup>3)</sup>。以下にとりあげたいのは、第一の方向である。一般に反応系の統計力学的処理が可能であるためには、系の性質に関していくつかの条件が満たされなければならない。まず、対象とする系の状態を記述する *phenomenological population dynamics* が与えられており、しかもそれらの方程式は、確率分布関係に対して *Liouville* の定理を満足する形式になっていなければならない。既に測度の保存の保証が必要である。更に *Gibbs* の統計力学の適用に際して運動の恒量の存在と、エルゴード仮説が満足されねばならない。それ故にこの方法はどのような系に対してでも即座に適用できるという訳にいかないのが難点であるが、しかし、個々の反応分子の動きをある程度捨象することによって、複雑な系のふるまいを全体として特徴づける何らかの状態量を見い出し、それによって系の運動を一定の側面から整理して把握できるという期待が持たれる。この方法の最近現われた興味ある適用例として、次の4例が上げられよう。① *Kerner* による生態学の *population dynamics* ② *Goodwin* の *Cell system* の *dynamics* ③ *Higgin* の *Chemical Kinetics* ④ *Cowan* の *neural nets* の *dynamics*<sup>2)</sup> への統計力学的手法の適用。これらの取り扱いは生態学、分子生物学、化学反応、そして脳生理学と、その分野は多岐に渡っている。これらの仕事は全般的に我々の目からすると大胆すぎると思われるような仮定や条件の設定を少なからず含んでいる点、まだ問題の余地を残してはいるが、ともかく、こうしたアプローチの持つ可能性を初めて示めたものとして評価されてよいだろう。①に関しては、著者の一人がすでに別紙に紹介しているので<sup>4)</sup>ここでは最近特に注目されつつある②について、今後の多方面への応用や展開を期待しながら紹介することにする。それぞれのご専門の方からの御意見、御批判を戴ければ幸いである。

## § 2. 遺伝形質発現系 (*epigenetic system*) の力学

生体は高度に組織化された反応の場であり、そこでは色々な高分子や低分子の反応が複雑な構造の中で進行していると考えられる。*Goodwin* はこういった生体の反応を解析する為に、特に生物学における「熱力学的」現象論を求めようという目的のもとに、統計力学のアプローチに着手した。この試みの出発点にあたって、彼はまず、様々なレベルにまたがり、多岐にわたる生命現象の

中で、統計力学における要素的過程に対応するものとして何を選ぶべきか模索したが、その結果、生命現象を荷う単位である細胞の機能を規定している遺伝子の情報発現系が、現在の分子生物学の知識に照してそのような資格をもつものではないかと考えた。

遺伝子の形質発現及びその制御機構は、Jacob と Monodをはじめとする、多くの研究者によってその全貌が明らかにされてきているが、それを模式的に示せば図 1 のようになることに  $L_i$  は DNA 上に配列する任意の遺伝部位で、

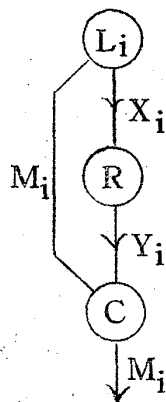


図 1

これが鋳型 (Template) となってメッセンジャー RNA (mRNA),  $X_i$ , の合成を指令する。合成された mRNA,  $X_i$ , はリボソーム (R) と呼ばれる粒子状構造体に作用して、その上で蛋白分子,  $Y_i$ , の合成が行なわれる。合成された蛋白の多くの部分は、酵素として、また他の部分は膜、その他の構造体として機能し、それによって metabolic state (C) に影響を与える。

そして、そこで合成された代謝物質の内の特に分子,  $M_i$ , の一部が  $L_i$  に negative な feed back の signal として作用し、mRNA 合成を制御する。即ち、 $X_i$  は、蛋白分子  $Y_i$  合成の rate を制御し、 $Y_i$  は代謝物質  $M_i$  合成の rate を制御し、 $M_i$  は mRNA  $X_i$  合成の rate を制御し、かくして系は closed loop を形成していると考えられる。そこでこの反応系を記述する為の基本変数として  $X_i, Y_i, M_i$  の濃度を考えることにする。又それを測定する単位は 1 cell あたりの分子数を取り、連続変数とみなして、 $[X_i], [Y_i], [M_i]$  或いは  $[ ]$  を省略して、 $X_i, Y_i, M_i$  で表わすことにする。

さてこのモデルにおいて、状態変数  $[X_i], [Y_i], [M_i]$  の従う方程式はどのような形をとるであろうか。前節でも述べたように、この方程式は統計力学における力学に対応した式として要求される為に、どのような形式をしていてもよいという訳にはいかない。むしろ運動の恒量に対応する量が存在しなければならないという非常にきびしい条件のもとに成立する式を求めなければならない。そこで注目する系の time scale や、反応の mechanism に種々の要請

が課せられることになる。たとえば、実際の反応系では、 $X_i, Y_i, M_i$  等の変数は、酵素、基質、エネルギーの供給、酵素反応の調節因子等、多数の要因によって支配されるものであるが、Goodwin は各々の反応の段階は基本的には mass action の法則に従うものとし、これらの因子の影響はパラメーターとして、速度常数の中に繰り入れることによって解析を単純化している。その他の仮定なり条件については、そのつと説明しながら Goodwin の提唱した反応方程式を導びくことにしよう。

まず、 $i$  番目の蛋白分子の合成速度に関する式は次式で与えられるものと考ええる。

$$\frac{dY_i}{dt} = \alpha_i X_i - \beta_i \quad (1)$$

右辺第一項、第二項はそれぞれ蛋白分子の合成と分解の rate を与える式である。 $\alpha_i$  は蛋白合成の Kinetic rate constant や塩基の濃度等の関数であるが、はじめにのべたように常数と考える。又分解の rate は一次反応とした方が妥当と思われるが、計算の都合上零次反応で近似している。

次に mRNA 合成に関する式を考える。

$$\frac{dX_i}{dt} = \phi_i - b_i \quad (2)$$

ここで第一、第二項はそれぞれ mRNA の合成と分解を表わしている。 $\phi_i$  の関数形を求める為に mRNA の template 上での合成の mechanism について少し詳しく述べてみよう。mRNA の合成は DNA template  $T_i$  に mRNA の前駆物質である塩基  $A_i$  が template の指定する配列をとりながら non covalent bond で結合し、これが RNA ポリメラーゼの作用でつなぎ合わされることによって起る。この際  $M_i$  の一部である repressor  $R_i$  が  $T_i$  に  $A_i$  に対して競合的 (competitive) に結合することによって mRNA の合成を negative に調節すると考えられる。そこでそれぞれの結合の平衡恒数を  $K_i, Q_i$  とすると mRNA になる前の中間体である  $T_i$  と  $A_i$  が結合している状態の数  $[A_i T_i]$  は簡単な計算から次のような形に求まる。

$$[T_i A_i] = \frac{Q_i [A_i] ([T_i] + [T_i A_i] + [T_i R_i])}{1 + Q_i [A_i] + K_i [R_i]} \quad (3)$$

これに対して  $R_i$  が  $A_i$  に対して non competitive に結合する様式も考えられるが、その場合についても容易に  $[T_i A_i]$  が求められ、 $[R_i]$  に関する函数形は(3)式と同じ形になる。そこで以下(3)式を一般式として取り扱うことにしよう。

次に repressor  $R_i$  と feed back metabolite  $M_i$  との関係を求める。合成された代謝物質  $M_i$  はまず metabolic pool にそそがれ、pool にたまった  $M_i$  の一部が mRNA 合成の阻害作用をあらわす、と仮定する。すなわち、この pool は代謝物質  $M_i$  に対して  $S_i$  で記述される storage capacity を持っていて pool 中の  $M_i$  が  $S_i$  より少いときに feed back signal は 0 で阻害作用はないが、 $M_i$  が  $S_i$  より大きくなると、過剰な  $M_i$ 、すなわち  $(M_i - S_i)$  が pool から出て、repressor として作用すると考え、 $R_i$  と  $M_i$  の間には次のような関係式が成り立つものと仮定する。

$$[R_i] = \sigma_i ([M_i] - S_i)$$

以上の考察から  $[T_i A_i]$  から合成される mRNA 合成の rate  $\phi$  が求まり、(2)式は次のように表わされる。

$$\frac{dX_i}{dt} = \frac{a_i}{B_i + m_i [M_i - S_i]} - b_i \quad (4)$$

但し、 $a_i, B_i, m_i, b_i$  は系に附随する要素の複雑な函数と考えられるがここでは常数とみなす。

最後に  $M_i$  の従う式を求めよう：

$$\frac{dM_i}{dt} = r_i Y_i - S_i M_i \quad (5)$$

ここに第一項は、 $M_i$  合成の rate で、第二項は  $M_i$  が pool から分解或いは排出によって除かれる rate を表わしている。ここで relaxation time が違う二つの反応が共存する場合によく用いられる、反応がおそい系から眺めると速い系の変数は steady state の量で記述できるという近似法を導入しよう。これはしばしば複雑な反応系を近似するとき用いられる手法であるが、ここでは  $Y_i$  と  $M_i$  の合成速度の違いに注目して、方程式の単純化を試みよう。すなわち  $Y_i$  はいわゆる epigenetic system に属しており、その relaxation time はだいたい  $10^2 \sim 10^4$  sec の order であるのに対して、

$M_i$  の属する Metabolic system の relaxation time は  $10^{-1} \sim 10^{+2}$  sec の order と考えられるから、その変化の rate は  $M_i$  の方が  $Y_i$  に較べて十分大きいと考えられる。そこで  $M_i$  は  $Y_i$  の主要な変化に対して常に定常状態にあるとみなすことができ、従って epigenetic system の time scale からみた  $M_i$  の濃度は(5)式の右辺を 0 とおくことによって次のように表わすことができる。

$$M_i = \frac{r_i Y_i}{S_i} \quad (6)$$

以上、epigenetic system の各要素的反應過程を記述する方程式(1), (4), (6)式をまとめると、 $i$  番目の遺伝形式発現系に関する反應方程式は、次のような  $X_i$  と  $Y_i$  の二変数連立微分方程式に書き下すことができる。

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= \frac{a_i}{A_i + k_i Y_i} - b_i \\ \frac{dY_i}{dt} &= \alpha_i X_i - \beta_i \end{aligned} \quad (7)$$

この方程式は非線型な連立微分方程式である為に一般には解けないが、両式から  $t$  を消去すると、方程式は完全微分型となり、積分を行うと、 $X_i$  と  $Y_i$  の間に次のような関係式を導びくことができる。

$$\alpha_i \frac{X_i^2}{2} - \beta_i X_i + b_i Y_i - \frac{a_i}{k_i} \log(A_i + k_i Y_i) \equiv G_i(X_i, Y_i) = \text{const} \quad (8)$$

ここに  $G_i(X_i, Y_i)$  は初期条件によって定まる運動の恒量である。又、この式は変数  $X_i, Y_i$  が  $(X_i, Y_i)$  空間の中の closed trajectory 上を動くことを示している。実際、(7)式からその時間発展のカーブを analog computer によって求めると図 2 のようになる。

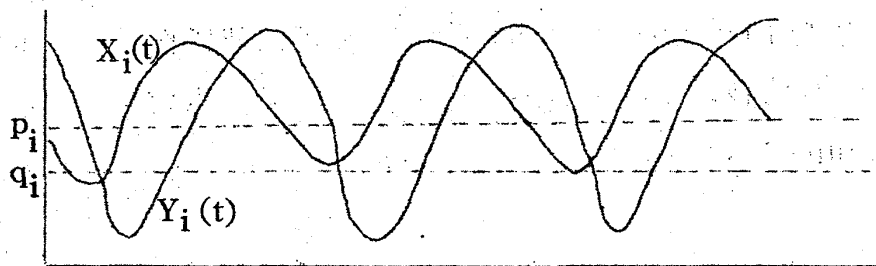


図 2

さて、これまでの議論では、 $i$  番目の遺伝形質発現系は、その他の遺伝形質発現系とは無関係に機能していると考えて方程式を組み立ててきたが次にこういった系が、一つの細胞の中に集まって機能しており、各系の間では、塩基などの metabolic pool を共有することによってお互に weak interaction を及ぼしあっている場合について考えよう。このモデルは現実の系と比較するときわめて理想化されたものであるが、これは例えば統計力学における完全気体モデルに対応するものと考えられ、統計力学的な処理が行いやすく、又明解な結果が得られ、生物的な意味づけも容易である為に、次節以下では主としてこのモデルを中心に議論をする。

さて、話をもう少し一般化し、各遺伝形質発現系の最終産物が他の遺伝形質発現系の mRNA 合成に対して、制御物質として作用するような strong coupling のある場合について議論しよう。この場合に、各系の間の coupling の仕方は色々と考えられるが、ここではその内、容易に運動の恒量の存在をみいだすことのできる、図 3 に示すような隣接 circuit 間にも strong coupling の存在する系について簡単に議論することにしよう。

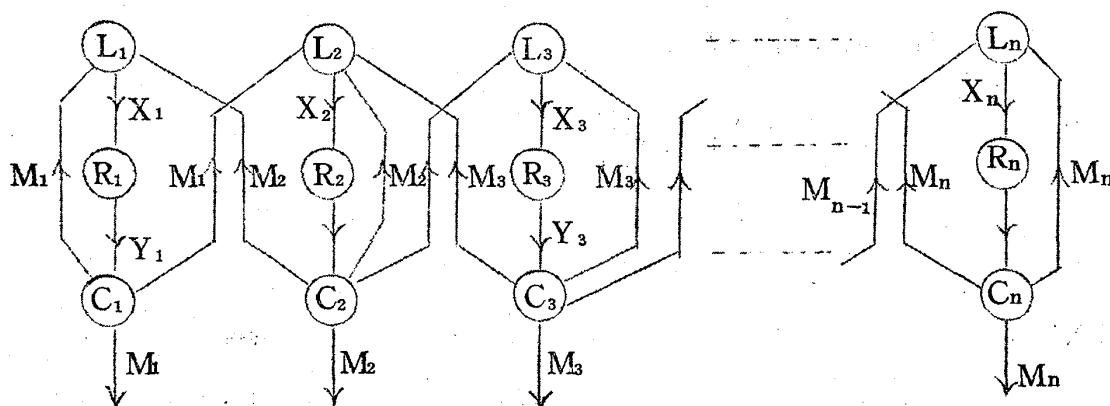


図 3

二つの異なった repressor が template 上に同時に作用する strong coupling の反応様式が、competitive であると仮定すると、反応方程式は、weak coupling の場合と同じ考察にもとずいて、容易に構成することができる。



$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dX_1}{dt} &= \frac{a_1}{A_1+k_{11}Y_1+k_{12}Y_2} - b_1 \\
 \frac{dX_2}{dt} &= \frac{a_2}{A_2+k_{21}Y_1+k_{22}Y_2} - b_2 \\
 \frac{dY_1}{dt} &= \alpha_1 X_1 - \beta_1 \\
 \frac{dY_2}{dt} &= \alpha_2 X_2 - \beta_2
 \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

この方程式はこのままでは見通しが悪いから次のような変数変換を行うと完全微分型となり積分を行うことができる。

$$x_1 = X_1 - P_1$$

$$x_2 = X_2 - P_2$$

$$Q_1 k_{21} \alpha_1 + y_1 = k_{21} \alpha_1 (A_1 + k_{11} Y_1 + k_{12} Y_2)$$

$$Q_2 k_{12} \alpha_2 + y_2 = k_{12} \alpha_2 (A_2 + k_{21} Y_1 + k_{22} Y_2)$$

但し、 $Q_1 = A_1 + k_{11} q_1 + k_{12} q_2$ 、 $Q_2 = A_2 + k_{21} q_1 + k_{22} q_2$ 、又  $P_1 P_2 q_1 q_2$  はそれぞれ  $X_1, X_2, Y_1, Y_2$  の定常解である。

変数変換の結果(9)式は次のようになり

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= b_1 \left( \frac{Q_1 k_{21} \alpha_1}{Q_1 k_{21} \alpha_1 + y_1} - 1 \right) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= b_2 \left( \frac{Q_2 k_{12} \alpha_2}{Q_2 k_{12} \alpha_2 + y_2} - 1 \right) \\
 \frac{dy_1}{dt} &= k_{21} \alpha_1 (k_{11} \alpha_1 x_1 + k_{12} \alpha_2 x_2) \\
 \frac{dy_2}{dt} &= k_{12} \alpha_2 (k_{21} \alpha_1 x_1 + k_{22} \alpha_2 x_2)
 \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

一般解は積分の定数（運動の恒量）を  $G$  とおくと次式で与えられる。

$$\begin{aligned}
 G(x_1, x_2, y_1, y_2) &\equiv k_{11} k_{21} \alpha_1^2 \frac{x_1^2}{2} + k_{12} k_{21} \alpha_1 \alpha_2 x_1 x_2 + k_{22} k_{12} \alpha_2^2 \frac{x_2^2}{2} \\
 &+ b_1 [y_1 - Q_1 k_{21} \alpha_1 \log(1 + y_1 / Q_1 k_{21} \alpha_1)] + b_2 [y_2 - \\
 &Q_2 k_{12} \alpha_2 \log(1 + y_2 / Q_2 k_{12} \alpha_2)] \quad (11)
 \end{aligned}$$

(10)式は  $G$  を用いると次のような偏微分方程式の形式に書き表わすこともできる。

$$\left. \begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\frac{\partial G}{\partial y_1} & \dot{y}_1 &= \frac{\partial G}{\partial x_1} \\ \dot{x}_2 &= -\frac{\partial G}{\partial y_2} & \dot{y}_2 &= \frac{\partial G}{\partial x_2} \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

### § 3. 遺伝形質発現系の統計力学

いよいよ方程式(12)を用いて, epigenetic system の統計力学を構成しよう。方程式(12)は,  $x, y$  をそれぞれ, 運動量と位置に対応させると, 古典力学における Hamilton の方程式と同じ型式をしている。そこで, 我々の epigenetic system においても, 次に示すように Liouville の定理がなりたっていることが容易に証明される。phase space として  $2n$ 次元の変数  $x_i, y_i$  の Cartesian space を考えよう。この space 内の代表点の雲を考えたとき, その密度を  $\rho$  とすると, この密度の流れは, 流体力学の連続の式を満たすべきであるから

$$\frac{d\rho}{dt} + \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\partial(\rho \dot{x}_i)}{\partial x_i} + \frac{\partial(\rho \dot{y}_i)}{\partial y_i} \right] = 0 \quad (13)$$

ここで方程式(12)より導びかれる関係式  $\frac{\partial \dot{x}_i}{\partial x_i} = -\frac{\partial^2 G}{\partial x_i \partial y_i}$ ,  $\frac{\partial \dot{y}_i}{\partial y_i} = \frac{\partial^2 G}{\partial y_i \partial x_i}$  を(13)式に代入すると, phase space に対する密度保存則, すなわち Liouville の定理を得る:

$$\frac{D\rho}{Dt} = \frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{i=1}^n \left( \dot{x}_i \frac{\partial \rho}{\partial x_i} + \dot{y}_i \frac{\partial \rho}{\partial y_i} \right) = 0 \quad (14)$$

このことから  $G$  は古典力学の Hamiltonian と対応がつくことが判った。そこで統計力学の場合と同じような考察にもとずいて

長時間平均 = 集団平均

というエルゴード仮定を用いて理論を立てていくと, 分布函数を求めることができる。

特に  $n$  個の component の内の  $\nu$  からなる部分系の分布,  $\rho_\nu$ , すなわち canonical ensemble の分布は次式のように与えられる。

$$\rho_\nu = e^{(\psi_\nu - G_\nu)/\theta} \quad (15)$$

ここに  $\psi_\nu$  は規格化の条件

$$e^{-\psi_\nu/\theta} \equiv Z_\nu = \int e^{-G_\nu/\theta} d\nu$$

によって定まる。 $\psi_\nu, \theta$  は系に固有な状態量であり、これを熱力学と比較すると、それぞれ Free energy と温度に対応する量である。これらが生物的にどのような意味をもった量か、又、どのようにして測定されるものか、現在の所、以下で論じる程度でまだ十分な意味づけはされていない。しかし Goodwin はこれらの量が重要な意味を持つことを期待してギリシャ語の oscillation という意味をもつ  $\tau\alpha\lambda\alpha\nu\tau\omega\sigma\iota\sigma$  という形容詞をあてはめて、talandic free energy, talandic temperature と命名している。

以上が、epigenetic system の統計力学の大筋であるが、話を具体化する為に以下 weak coupling の場合について、分布則から得られる種々の結果を挙げて epigenetic system の持つ諸性質について述べよう。

まず、(7)式の  $X_i, Y_i$  に次のような変数変換を行う

$$x_i = X_i - P_i$$

$$y_i = \frac{1}{A_i + k_i q_i} (A_i + k_i Y_i)$$

但し  $P_i, q_i$  はそれぞれ  $X_i, Y_i$  の定常解である。新しい変数  $x_i, y_i$  がそれぞれ  $(x_i, x_i + dx_i)$   $(y_i, y_i + dy_i)$  の間の値を持つ確率  $P_{x_i} dx_i, P_{y_i} dy_i$  は(15)式より次のように表わされる。

$$\left. \begin{aligned} P_{x_i} dx_i &= \frac{e^{-c_i x_i^2 / 2\theta}}{Z_{P_i}} dx_i \\ P_{y_i} dy_i &= \frac{e^{-b_i y_i / \theta} (1 + y_i)^{b_i / \theta}}{Z_{q_i}} dy_i \end{aligned} \right\} \quad (16)$$

次に  $\theta$  を求める。これは  $(x_i + P_i) \frac{\partial G}{\partial x_i}, (y_i + \frac{k_i q_i}{A_i + k_i q_i}) \frac{\partial G}{\partial y_i}$  を

canonical 分布で平均すると求まり次のような関係式を導びくことができる。

$$\theta = \frac{k_i \alpha_i}{A_i + k_i q_i} \quad \overline{X_i (X_i - P_i)} = \frac{b_i k_i^2}{A_i + k_i q_i} \quad \frac{Y_i (Y_i - q_i)}{A_i + k_i Y_i} \quad (17)$$

この式から各自由度の間では等分配則が成りたっていることが判る。又、

$(X_i - P_i)$ ,  $(Y_i - q_i)$  が平均的に正であることから,  $X_i, Y_i$  は定常解  $P_i, q_i$  よりも大なる領域でより多くの値をもっている。そして, その asymmetry は  $Y_i$  の方が  $X_i$  よりも大きいことが推測できる。更に,  $\theta$  の増加にともなって定常解を境にして, その上下での asymmetry はますます増加することが判るが, これらの結果は図 2 で示した analog computer の結果と一致している。(15), (16) 式の分布は十分時間がたったのち weak coupling によって, system 全体に talandic energy が uniform に分布している平衡分布の式であるが, ここで注意しておかなければならないのは, この状態はもちろん熱力学の意味での平衡状態ではないことである。系には分子の合成や分解と共に物質や physical energy がたえず流れ込んでおり  $\theta = 0$  においてさえ, それは平衡状態ではなくて, むしろ定常状態にあると考えなければならない。

以上, 熱力学と対応させて  $\theta$  の性質について述べて来たが, その他にも熱力学における entropy, 仕事などに対応する量である talandic entropy, talandic work というものを機械的に書き下すことができよう。こういった量が生物学の上ではたしてどういう意味を持つものかは現時点では不明確であるが, 今後の研究課題ということで, それらの名前と定義を以下簡単に挙げておく。

talandic internal energy

$$\overline{G} = - \frac{\partial \log Z}{\partial \beta} \quad (\beta = 1/\theta)$$

talandic entropy

$$S = \frac{G - \psi}{\theta} = \log Z - \beta \frac{\partial}{\partial \beta} \log Z$$

talandic work

これは生物系に作用する外部 parameter, 例えば, 電場, 化学物質, 紫外線, 温度, 変異遺伝子の導入等の刺激によってなされる仕事で次のように定義する

外部 parameter を  $S_r$  とすると,  $S_r$  に conjugate な一般化された力  $F_r$  を

$$F_r = - \frac{\partial G}{\partial S_r}$$

で定義すると talandic work  $W$  は次の式で与えられる。

$$W = \int_{t_0}^t \bar{F}_r \frac{dS_r}{dt} dt$$

#### § 4. 遺伝形質発現系の統計的性質

前節で変数  $X_i, Y_i$  の oscillation は, その定常解の上下で asymmetry であることを指摘したが, ここではそれらの振舞いについて, 次に示すような関数を用いて, 更に詳しく解析してみよう。

まず, 十分長い時間間隔  $T$  の間で  $X_i$  が定常解より大きい値を持つ時間の割合  $T^+/T$  について調べる。これはエルゴード性を仮定するならば次の函数

$$h(x_i) = 1 \quad x_i > 0$$

$$h(x_i) = 0 \quad x_i < 0$$

を導入することによって, canonical ensemble を用いて計算することができる。

$$T^+/T = \int h(x_i) e^{-\beta G} dv / \int e^{-\beta G} dv = \sqrt{\frac{\pi \theta (A_i + k_i q_i)}{2 \cdot \alpha_i k_i}} / Z_{P_i}$$

$$\left. \begin{array}{l} \rightarrow 1/2 \\ \rightarrow 1 \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{for } \theta \rightarrow 0 \\ \text{for } \theta \rightarrow \infty \end{array}$$

この結果から  $\theta$  が小さいときには oscillation はほとんど symmetric な振舞いをするが, 逆に  $\theta$  が十分大きくなると oscillation はその時間の大半を定常解より大きい値をもった状態ですごすことが判る。

次に定常解より大きい値をとる oscillation の振巾の平均値を計算してみよう。  $X_i > P_i$  のときの振巾の平均値  $A_+$  は次の式で与えられる。

$$A_+ = \frac{1}{T_+/T} \int h(x_i) x_i e^{-\beta G} dv / \int e^{-\beta G} dv = \sqrt{\frac{2 \theta (A_i + k_i q_i)}{\pi \alpha_i k_i}}$$

又,  $X_i < P_i$  のときの振巾の平均値  $A_-$  は次のようになる。

$$\begin{aligned}
A &= \frac{1}{T_- / T} \int (1 - h(x_i)) x_i e^{-\beta G} dv / \int e^{-\beta G} dv \\
&= \frac{- \left( \frac{2\theta (A_i + k_i q_i)^{1/2}}{\pi \alpha_i k_i} \right) \left( 1 - e^{-\frac{\alpha_i k_i P_i^2}{2\theta (A_i + k_i q_i)}} \right)}{\frac{\sqrt{\pi}}{2} - \operatorname{erfc} \left[ \left( \frac{\alpha_i k_i}{2Q (A_i + k_i q_i)} \right)^{1/2} p_i \right]} \quad \rightarrow 0 \text{ for } \theta \rightarrow 0 \\
&\quad \rightarrow 0 \text{ for } \theta \rightarrow \infty
\end{aligned}$$

この結果から  $\theta$  が大きいときには、定常解より下半では  $X_i$  はほとんど 0 の近傍をはっていることが判る。

最後に M. Kac の方法<sup>5)</sup> にならって、 $y_i$  がある  $\nu$  なる値を切る平均頻度  $\omega(y_i - \nu)$  を求めよう。この場合も時間平均のかわりに ensemble 平均を用いて平均値を求めるならば  $\omega$  は次式で与えられる。

$$\omega(y_i - \nu) = \int |y_i| \delta(y_i - \nu) e^{-\beta G} dv / \int e^{-\beta G} dv$$

右辺の積分は大変困難である為、ここでは  $\theta$  が大きいときと小さい時の極限での近似式を計算すると

$$\omega(y_i - \nu) \cong \frac{\sqrt{\frac{\alpha_i k_i b_i}{A_i + k_i q_i}}}{2\pi} e^{-\beta b_i [\nu - \log(1 + \nu)]} \quad \text{for very small } \theta$$

$$\omega(y_i - \nu) \cong \frac{b_i}{2} \left( \frac{\beta \alpha_i k_i}{2\pi (A_i + k_i q_i)} \right)^{1/2} e^{-\beta b_i [\nu - \log(1 + \nu)]} \quad \text{for very large } \theta$$

次に  $x_i$  が  $\nu$  と 0 を切るそれぞれの頻度の比すなわち相対頻度  $\omega_{\text{rel}}(x_i)$  を求めよう。まず  $x_i$  に関しては

$$\omega_{\text{rel}}(x_i) \equiv \omega(x_i - \nu) / \omega(x_i) = e^{-\frac{\beta \alpha_i k_i \nu^2}{2 (A_i + k_i q_i)}}$$

$y_i$  に関しては

$$\omega_{\text{rel}}(y_i) = (1 + \nu)^{\beta b_i} e^{-\beta b_i \nu}$$

を得る。

$\nu \neq 0$  のときこれらの比は常に 1 より小さいことから定常解をよぎる頻度は他

のどんな $\nu$ の値をよぎる頻度よりも大きいことが判る。又 $\theta$ が0に近いとき、相対頻度は $\nu$ を0から動かすと急激に減少する。これは $\theta$ が小さいときには oscillation も小さく定常解の値から少しでも離れるとそこをよぎる頻度は急激に小さくなっていくことを示している。

## § 5. おわりに

以上 Goodwin によって展開された細胞活動の統計力学のあらましについて述べたが、従来理論家の目には複雑で近より難い対象として映っていた生体も統計力学的解析に乘せられる側面を持つことを示した点できわめてユニークな仕事であると言えよう。即ち、最近の分子生物学の進歩によってその輪廓が明かにされた遺伝情報発現系に注目すると、任意の遺伝子の形質が発現される process は一つの振動子としての性格を持ち、一個の細胞はそのような振動子を無数に含む統計力学的なアンサンブルを形成するものとみなされることを指摘した。この系に統計力学の手法を適用した結果、細胞の機能的状態を持徴づける一つの示標として、talandic energy, talandic temperature なる量が導かれたのである。ここでは weak coupling の場合についての計算を具体的に紹介したが、strong coupling の場合についても同様の取り扱いを行っており、その場合には、weak coupling にはみられなかったいくつかの興味深い性質が現われることを示している。たとえば、振動周期の異なった振動子が相互作用すると、最終的に全体がいずれか一方の周期に同調するようになるいわゆる「引き込み現象」が起り、しかもそれが、talandic temperature によって左右されるということを述べている。しかし、それらの解析はかなり複雑で限られた紙面では紹介しつくせないので省略する。

さて、この解析の生物現象への応用であるが残念なことに、この分野では定量的な実験例が乏しく、このような観点からの解析に耐え得るものがまだほとんどない為に、これに関連すると思われる現象の例をあげて定性的な議論をするにとどまっている。しかしここに打ち出されている観点が将来、適応 (adaptation), competence, 制御 (regulation), 周期的活動 (rhythmic activity) 等生物に固有な現象の底に横たわる, organization principle を解明する上に寄与することを期待して筆をおいている。もちろん

ん Goodwin の取り扱い、生物学の立場からも、統計力学の立場からも種々の批判の余地が残っているであろうが、この意欲的なとりくみは一つの試金石として注目されてよいと思われる。こういった方向の扱いは、はじめにふれたように他には二・三の異ったレベルの生物現象に適用された程度でまだ例が少ないが、今後更にいろいろな問題への応用が期待できそうである。各方面の方々の積極的な批判と発展的な検討を期待してしめくりとしたい。

文 献

- 1) E.Teramoto and N.Shigesada: Theory of Bimolecular Reaction Processes in Liquids, Prog.Theor.Phys.37 29 (1967)  
E.Teramoto and N.Shigesada: Stochastic Theory of Chemical Kinetics, Jour. Phys.Soc.Japan 29 273 (1970)  
N.Shigesada: Kinetic Theory of Diffusion Controlled Reaction, Jour.Phys. Soc.Japan 30 233 (1971)  
E.Teramoto, N.Shigesada, H.Nakajima and K.Sato: Stochastic Theory of Reaction Kinetics, Advances in Biophysics Vol2. (Tokyo University Press) 1971
- 2) E.H.Kerner: A statistical mechanics of interacting biological species, Bull. Math.Biophysics 19 121 (1957)  
B.C.Goodwin: Temporal organization in cells 1963  
Academic press  
J.Higgins: The theory of oscillating reaction, Ind. Engng Chem.ind. (int) Edn, 59 19 (1967)  
As discussed at the "1968 Summer Colloquium on Theoretical Biology and Biophysics - Application of Thermodynamics and Statistical Mechanics to Biology", sponsored by NASA and directed by H.Morowitz, Traverse City, Michigan.  
July 1968  
J.D.Cowan: Statistical Mechanics of Nervous Nets, Some Mathematical Problems in Biology, American Math.Soc. 2 (1970)



- 3) I.Prigogin: Structur, Dissipation and life Theoretical physics and Biology(1969) ,North Holland Publ.
- 4) 寺本英: 生物集団と統計力学, 生物物理 10 216 (1970)
- 5) E.H.Kerner: Further consideration on the statistical Mechanics of biological association, Bull. Math. Biophysics 21 217 (1959)